Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Basel

# ÜBER DEN MECHANISMUS DER LEUKOPENIE NACH INTRAVENÖSER GLYKOGENZUFUHR

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

KARL BUCHER

von Basel

Basel 1939

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Staub. Promotion am 7. Juli 1938.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie", Band 191, Heft 5/6

Verlag von F. C. W. Vogel in Berlin

Von Staub, Mezey und Golandas[1] wurde nachgewiesen, daß intravenöse Zufuhr von kolloidalen Kohlehydraten wie Glykogen, Stärke, Gummi arabicum, in wenigen Minuten eine hochgradige Leukopenie im Blut von wenigen Hundert Zellen verursacht. Es verschwanden vorwiegend die Granulocyten aus dem zirkulierenden Blut, so daß bei maximaler Leukopenie ausschließlich Lymphocyten im Blut gefunden wurden; aber auch die Lymphocyten nahmen absolut an Zahl beträchtlich ab.

Das Phänomen wurde von Staub in Parallele gesetzt zu den Leukopenien, wie sie im allergischen Schock[2], bei der Widalschen hämoklastischen Krise[3], nach Reinjektion von Vogelbluterythrocyten an Meerschweinchen und Kaninchen[4] und nach intravenösen Injektionen von Peptonen[5], Bakterienaufschwemmungen und Leukocytenbrei [6] verschiedentlich nachgewiesen wurden. Nach Staub handelt es sich bei allen diesen Fällen um ein Phänomen, das offenbar immer dann auftritt, wenn neue Makromoleküle, Bakterien, blutfremde oder defekte Zellen in das zirkulierende Blut gelangen.

Schilling[4] hatte gefunden, daß nach Reinjektion von Vogelerythrocyten an Kaninchen und Meerschweinchen die Leukopenie deshalb zustande kommt, weil Leukocyten und Vogelerythrocyten in Lungenkapillaren steckenbleiben. Da gleichzeitig auch das Knochenmark an Zellen verarmt, war anzunehmen, daß die Leukopenie auf vermehrten Verbrauch von weißen Blutzellen zur Phagocytose oder fermentativen Tätigkeit zurück-

---

[1] Staub, Mezey u. Golandas: VI. Mitteilung über Blutglykogen. Klin. Wschr. **1938**, II, S. 1501. — [2] Siehe Zusammenfassung von Doerr: Handb. d. norm. und pathol. Physiologie Bd. XIII, S. 650 (1929). — [3] Widal, Abramiu. Jancovesco: Presse méd. **1920**, S. 893. — [4] Oeller: Münch. med. Wschr. **1924**, S. 218; Schilling: Dtsch. med. Wschr. **1925**, S. 516. — [5] Goldscheider u. Jacobi: Z. Klin. Med. **25**, 373 (1894). — [6] Faludi: Fol. haemat. (D.) **59**, 357 (1938).

zuführen sei. Es schien danach wahrscheinlich, daß die phagocytierenden Leukocyten im ersten Kapillargebiet, das sie erreichen, sitzenbleiben und zerfallen.

Die vorliegenden Versuche, über die bereits kurz berichtet wurde[7], wurden durchgeführt, um den Vorgang des Leukocytensturzes nach Glykogen und die Veränderungen im Differentialbild der weißen Blutzellen noch genauer zu analysieren. Vor allem sollte auch festgestellt werden, wohin die Leukocyten während der Leukopenie im zirkulierenden Blut verschwinden. Wir halten diese Versuche mit Glykogenzufuhr als besonders geeignet zur Untersuchung über Leukocytenfunktionen und Leukocytenwanderungen, weil das Glykogen eine körpereigene Substanz ist, auch in großen Mengen injiziert keine schädlichen Nebenwirkungen zeigt und leicht quantitativ verfolgt werden kann.

## I. Wiederholung und Erweiterung der Versuche von Staub, Mezey und Golandas.

Methode: Kaninchen erhielten in die Vena auricul. sin. eine körperwarme isotonische Glykogenlösung. Meist wurde Miesmuschelglykogen, für eine bestimmte Fragestellung auch selbst hergestelltes Schweine- oder Kaninchenleberglykogen verwendet. Die injizierte Glykogenmenge ist jeweils in mg pro 100 ccm Blut angegeben, wobei die Blutmenge als ein Dreizehntel des Körpergewichts berechnet wurde. Die Blutentnahmen erfolgten in der Regel aus der rechten Ohrvene.

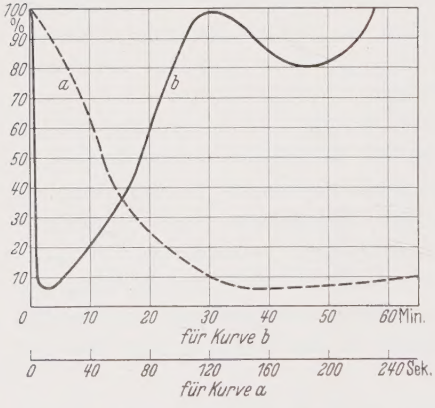


Abb. 1. Verlauf der Leukocytenreaktion. Errechnet aus den Werten von je 12 ausgewählten Versuchen an nüchternen Tieren. Angegeben in Prozenten der Leukocytenzahl des Ausgangswertes = 100 %. Der durchschnittliche absolute Tiefstand betrug 550 Leukocyten pro cmm; der tiefste 200. Die Entnahmen erfolgten: für a nach 30, 60, 90, 120 ... Sek.; für b nach 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 Min.

In vergleichenden Untersuchungen hat sich vorerst ergeben, daß die Geschwindigkeit der Injektion und die Konzentration der injizierten Glykogenlösung keinerlei Einfluß auf den Kurvenverlauf der Leukocytenreaktion haben. Ob das Tier nüchtern war oder nicht, blieb für den Ablauf der Reaktion ebenfalls bedeutungslos, so daß diese Momente in späteren Versuchen nicht besonders beachtet werden mußten. Die Injektion selbst ist, wie früher schon Staub und Mezey[8] bei der Blutmengenbestimmung nach

[7] Staub u. Bucher: VII. Mitteilung über Blutglykogen. Klin. Wschr. **1938**, II, S. 1555. — [8] Staub u. Mezey: Rev. med. Suisse rom. **1937**, S. 480.

Zufuhr kolloider Kohlehydrate fanden, für das Tier ohne jeden nachteiligen Effekt; die Tiere zeigen weder während noch nach dem Versuch irgendwelche abnormen Erscheinungen und auch keine Spätschädigungen.

Über den Verlauf der Leukocytenreaktion im allgemeinen orientieren die Kurven in Abb. 1. Der Kurventeil bis zu 30 Minuten ist mit auffallender Regelmäßigkeit stets zu finden; dieses typische Kurvenstück unterscheidet sich bei den verschiedenen Tieren nur quantitativ. Der Kurvenabschnitt von 30—60 Minuten dagegen zeigt bei den einzelnen Tieren ein sehr verschiedenes Bild, und dieser Teil in Abb. 1 setzt sich aus individuell recht unterschiedlichen Einzelwerten zusammen.

In einigen Versuchen wurden die Erythrocytenwerte bestimmt, um über die Konzentrationsänderungen des Blutes Aufschluß zu bekommen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Konzentrationsänderungen des Blutes.

| Protokoll-Nr.: | 19 | 12 | 3 | 33 | 57 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ausgangswerte..... | 5,2 | 5,1 | 4,7 | 4,8 | 5,0 | Millionen Erythro- |
| Im Leukocytentiefstand.. | 4,8 | 4,8 | 4,7 | 4,1 | 4,6 | cyten pro cmm |

Da im Leukocytentiefstand der Erythrocytengehalt meist etwas niedriger ist als vor der Glykogeninjektion, ist wohl eine Blutverdünnung durch die Blutentnahme eingetreten, die aber niemals genügt, um den Leukocytensturz zu erklären.

Bei Bewertung der Versuchsresultate sind folgende Tatsachen zu berücksichtigen:

a) Die peripheren Leukocytenwerte unterliegen bei Kaninchen schon normalerweise großen Schwankungen, die ohne ersichtliche Ursache bis zu 50% innerhalb 30 Minuten betragen können.

b) Mehrmalige Injektionen an demselben Tier rufen oft Veränderungen der Reaktionsbereitschaft hervor, die Verzerrungen der typischen Kurve, oder gar paradoxe Kurve zu erzeugen imstande sind. (Siehe unten: Wiederholte Injektionen.)

c) In den folgenden Versuchen sind die maximalen Leukocytenstürze nicht immer erfaßt, weil nicht so zahlreiche Blutproben wie in den Experimenten zu Abb. 1 entnommen wurden. In Abb. 1 beträgt deshalb der mittlere Tiefstand 6%, in den folgenden Versuchen (Tabelle 2) dagegen nur durchschnittlich 11% des Ausgangswertes.

d) Als charakteristisch positiv wird eine Reaktion bewertet, wenn ein deutlicher Abfall der Leukocyten mit vorwiegendem Verschwinden der myeloischen Formen eintritt.

In Tabelle 2 sind die Änderungen im Differentialbild der Leukocyten in 13 Versuchen angegeben. Es geht daraus hervor, daß der durchschnittliche Gehalt an myeloischen Formen (Pseudo-Eosinophile,

Tabelle 2. Reaktion am Differentialbild der Leukocyten.
Injektionen von 100 mg% Glykogen i. v. Entnahmen: Ausgangswert, 3, 30, 60 Min. nach der Injektion.

| Protokoll-Nr.: | | 21 | 32 | 24 | 24 | 24 | 24 | 31 | 19 | 42 | 43 | 49 | 50 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor | L. | 6000 | 12700 | 3600 | 7200 | 8100 | 5800 | 6300 | 9700 | 8000 | 10000 | 5300 | 9000 | 11500 |
| | Ps. | 64,5 | 63,0 | 52,0 | 18,5 | 14,5 | 38,0 | 31,0 | 24,5 | 23,0 | 60,0 | 23,0 | 52,0 | 52,0 |
| | St. | 5,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 6,5 | 6,5 | 1,5 | 6,5 | 3,0 | 2,5 | 1,0 | 3,0 | 4,5 |
| | Mo. | 3,5 | 5,0 | 4,0 | 6,0 | 9,0 | 3,0 | 8,0 | 5,0 | 4,0 | 6,5 | 7,0 | 6,0 | 10,0 |
| | Eo. | 0,0 | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 1,0 | 0,5 | 0,0 | 1,0 | 3.0 | 1,0 | 2,0 | 0,5 |
| | Ba. | 0,0 | 2,5 | 3,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,5 | 0,0 | 0,5 |
| | Ly. | 26,0 | 26,5 | 32,0 | 70,0 | 65,0 | 48,0 | 56,0 | 62,5 | 67,0 | 25,0 | 64,5 | 32,0 | 31,5 |
| | Pl. | 1,0 | 1,5 | 4,0 | 1,0 | 4,0 | 3,5 | 3,0 | 1,5 | 1,0 | 2,0 | 3,0 | 5,0 | 1,0 |
| | My. | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 3 Min. | L. | 2800 | 1500 | 600 | 1800 | 5200 | 800 | 1500 | 3200 | 2000 | 700 | 300 | 400 | 1100 |
| | Ps. | 3,5 | 0,0 | 5,0 | 0,5 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| | St. | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 4,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 |
| | Mo. | 9,0 | 6,0 | 3,0 | 0,0 | 14,0 | 2,0 | 6,0 | 6,0 | 2,0 | 9,0 | 6,0 | 5,0 | 8,0 |
| | Eo. | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Ba. | 0,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Ly. | 87,5 | 90,0 | 81,0 | 99,5 | 78,0 | 96,0 | 91,0 | 90,0 | 97,0 | 89,0 | 91,0 | 87,0 | 89,0 |
| | Pl. | 0,0 | 3,0 | 4,0 | 0,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | 2,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 8,0 | 2,0 |
| | My. | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 30 Min. | L. | 5700 | 9000 | 4100 | 8600 | 7000 | 5200 | 9500 | 7200 | 6900 | 7000 | 7000 | 8000 | 7000 |
| | Ps. | 53,5 | 69,0 | 17,0 | 15,5 | 21,5 | 13,5 | 31,5 | 34,5 | 28,5 | 59,0 | 21,5 | 45,0 | 48,0 |
| | St. | 9,0 | 5,5 | 2,5 | 10,0 | 4,0 | 20,0 | 30,0 | 3,0 | 6,5 | 11,0 | 8,5 | 17,0 | 15,5 |
| | Mo. | 2,0 | 1,0 | 1,0 | 1,5 | 6,0 | 2,0 | 2,5 | 5,5 | 5 5 | 5,0 | 8,0 | 3,0 | 6,5 |
| | Eo. | 0,5 | 1,5 | 1,0 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 0,5 | 2,0 | 0,0 | 2,0 | 2,0 | 1,5 | 2,0 |
| | Ba. | 0,5 | 1,5 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Ly. | 32,5 | 20,5 | 75,5 | 68,0 | 64,0 | 61,0 | 32,0 | 54,5 | 57,5 | 19,0 | 56,0 | 29,0 | 24,0 |
| | Pl. | 0,0 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 2,0 | 1,5 | 0,5 | 2,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| | My. | 2,0 | 0,0 | 0,5 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,5 | 0,0 |
| 60 Min. | L. | 13000 | 9000 | 6500 | 7600 | 5000 | 5800 | 5200 | 7400 | 7000 | 12000 | 11500 | 5000 | 24000 |
| | Ps. | 78,0 | 64,0 | 26,0 | 36,0 | 30,0 | 28,0 | 45,0 | 32,0 | 39,5 | 67,0 | 24,0 | 42,0 | 56,5 |
| | St. | 11,5 | 10,0 | 7,0 | 25,0 | 10,0 | 14,0 | 11,5 | 6,5 | 14,0 | 10,0 | 15,0 | 19,0 | 24,5 |
| | Mo. | 0,5 | 4,5 | 3,0 | 0,5 | 4,0 | 2,5 | 4,5 | 2,5 | 1,0 | 4,0 | 3,5 | 5,0 | 1,5 |
| | Eo. | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 1,5 | 1,5 | 0,5 | 1,0 | 1,0 |
| | Ba. | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 1,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 0,0 |
| | Ly. | 9.5 | 17,0 | 57,0 | 33,0 | 55,0 | 53,5 | 37,0 | 56,5 | 43,5 | 15,0 | 55,0 | 29,5 | 15,5 |
| | Pl. | 0,0 | 2,5 | 5,0 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 0,0 | 2,0 | 0,5 | 1,5 | 1,5 | 2,0 | 0,5 |
| | My. | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 2,0 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Stabkernige, Eosinophile, Basophile, Myelocyten) von 44% im Ausgangswert auf $2^1/_2$% im Tiefstand sinkt. Ferner ist ersichtlich, daß im Regenerationsstadium, d. h. 30 und 60 Minuten nach der Glykogeninjektion, wenn die Leukocytenzahl wieder angestiegen ist, regelmäßig eine Linksverschiebung mit Vermehrung der stabkernigen Formen vorhanden ist. In 4 von den 13 Versuchen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, besteht 60 Minuten nach Glykogeneingabe eine Hyperleukocytose. Eine erhebliche Hyperleukocytose kann auch nach mehrmaliger Glykogeninjektion erreicht werden (siehe weiter unten, Abschnitt IV).

## II. Die Abhängigkeit der Reaktion von der Quantität der injizierten Glykogenmenge.

Aus den Versuchen in Tabelle 3 ist zu ersehen, daß wohl nicht alle Tiere bereits auf 1 mg% i. v. Glykogen mit dem auffälligen leukopenischen Phänomen reagieren. Bei Zufuhr von 10 mg% haben wir aber keine Versager gesehen, es sei denn bei Tieren, die auch auf höhere Dosen nicht reagierten (etwa 5% aller von uns untersuchten Kaninchen). Wir können aus diesen Versuchen in Tabelle 3 schließen: Kommt der Abfall überhaupt zustande, dann ist der absolut erreichte Tiefstand mehr oder weniger unabhängig von der applizierten Glykogenmenge. (Aus früheren Versuchen von Staub, Mezey und Golandas konnte eine Proportionalität zwischen applizierter Glykogenmenge und Dauer der Leukopenie angenommen werden. Diese zeitlichen Verhältnisse werden später nochmals genauer untersucht.)

Tabelle 3. Abhängigkeit der Reaktion von der Glykogenmenge. Gesamtblutmenge als $^1/_{13}$ des Körpergewichtes angenommen. Pro errechnete 100 ccm Blut entsprechende Milligramme Glykogen injiziert. Die Leukocytenwerte sind jeweils nach 3 Min. bestimmt. Die Ausgangswerte sind nicht angeführt.

| Protokoll-Nr. | Absolute Tiefstände nach mg Glykogen pro 100 ccm Blut | | | | Prozentuale Tiefstände nach mg Glykogen pro 100 ccm Blut | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1000 | 100 | 10 | 1 mg | 1000 | 100 | 10 | 1 mg |
| 28 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 50 | 50 | 50 | 70 |
| 22 | 1900 | 1300 | 500 | 1400 | 8 | 8 | 2,5 | 10 |
| 14 | 1900 | 2000 | 1800 | 7500 | 9 | 8 | 11 | 93 |
| 37 | 900 | 400 | 300 | 700 | 11 | 7 | 4 | 9 |
| 38 | 300 | 200 | 300 | 200 | 1,5 | 2 | 2 | 2,5 |
| 53 | 1400 | 900 | 1700 | 2000 | 13 | 13 | 21 | 17 |
| 54 | 800 | 400 | 400 | 400 | 11 | 5 | 4 | 5 |
| 28 | 3500 | 1300 | 1000 | 5900 | 45 | 14 | 9 | 63 |
| 31 | 2800 | 950 | 1000 | 900 | 23 | 8 | 8 | 8 |

## III. Wirkung verschiedener Glykogenarten.

Von der Überlegung ausgehend, das Miesmuschelglykogen könnte als „artfremdes" Glykogen eventuell einen besonderen Effekt auf die Leukocytenreaktion haben, wurde die Wirkung von selbst dargestelltem Ka-

Tabelle 4. Wirkung verschiedener Glykogenarten.
Es wurde der Ausgangswert (vor) und der vermutliche Tiefstand (3 Min.) 3 Min. nach der Injektion ermittelt.

| Protokoll-Nr. | mg% | Muschelglykogen | | Kaninchenglykogen | | Schweineglykogen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | vor | 3 Min. | vor | 3 Min. | vor | 3 Min. |
| 23 | 10 | | | 9 500 | 1 900 | | |
| | 1 | 8 900 | 2 600 | 7 000 | 5 600 | 5 100 | 1 900 |
| 24 | 10 | | | | | | |
| | 1 | 10 400 | 2 200 | 9 900 | 7 900 | 5 100 | 1 300 |
| 25 | 10 | 6 700 | 2 000 | 9 600 | 2 300 | | |
| | 1 | 2 900 | 1 400 | 9 000 | 9 000 | 4 800 | 1 900 |
| 26 | 10 | | | 7 300 | 1 100 | | |
| | 1 | 5 900 | 1 200 | 6 600 | 5 500 | | |
| 27 | 10 | | | 3 700 | 1 800 | | |
| | 1 | 8 300 | 1 300 | | | | |

ninchen- und Schweineleberglykogen mit derjenigen von Muschelglykogen am selben Tier verglichen. Das Leberglykogen wurde nach der Pflüger-schen Methode dargestellt. Aus Tabelle 4 geht hervor, daß zwischen den drei Glykogenarten kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Wirkungsunterschied besteht. Das Kaninchenleberglykogen bewirkt tatsächlich eine etwas geringere Leukopenie als die beiden anderen Sorten.

Dieser quantitative Unterschied ist womöglich auf die verschiedene Größe der Glykogenmakromoleküle zurückzuführen, die ja nach den Untersuchungen von Staudinger und Husemann[9] außerordentlich schwankt und von der Darstellung des Glykogens, d. h. von der mehr oder weniger starken teilweisen Hydrolyse des Makromoleküls und dem Prävalieren einzelner Polymerhomologen, abhängt.

## IV. Über die Wirkung wiederholter Injektionen von Glykogen.

Strenge, allgemein gültige Gesetzmäßigkeiten konnten bei mehrmaliger Applikation von Glykogen bis jetzt in unseren Versuchen nicht gefunden werden; wir beschränken uns deshalb auf die Angabe öfterer Befunde:

a) Wurde der Abfall der Leukocyten durch eine Erstinjektion von 10 mg% hervorgerufen, so konnte nach 2 Stunden der Abfall in genau derselben Weise erneut hervorgerufen werden. (Wir haben auf diese Weise in einem Fall innerhalb 14 Stunden siebenmal denselben Leukocytensturz provozieren können.)

b) Nach 1 mg% ist das Leukopeniephänomen meist schon nach 1 Stunde erneut auslösbar.

c) Nach 1000 mg% konnte erst nach mehreren Stunden wieder ein Abfall durch Reinjektion erzielt werden.

d) Durch wiederholte Injektion während des Tiefstandes einen noch tieferen Abfall zu erzeugen, ist uns nie gelungen.

[9] Staudinger u. Husemann: Liebigs Ann. d. Chem. **530**, 1 (1937).

e) Auch mehrmalige Injektionen wechselnder Glykogenmengen zu beliebiger Zeit innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Erstinjektion sind ohne Einfluß auf die typische Kurvenform der Erstinjektion.

Als besonders auffallendes Phänomen sei hervorgehoben, daß in einigen Fällen (siehe auch Tabelle 2) eine Hyperleukocytose hervorgerufen werden konnte, die bei wiederholter Injektion von jeweils 1000 mg% Glykogen sukzessive zunahm. Die beiden auffälligsten Befunde dieser Art sind in Abb. 2 dargestellt. Wir ersparen uns die genaue Wiedergabe dieser Versuche, bis Genaueres über ihren Mechanismus auszusagen ist.

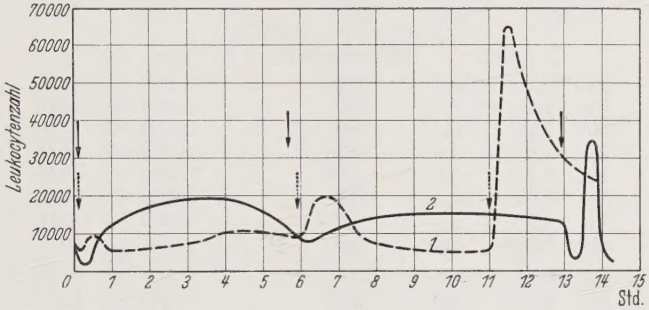


Abb. 2. Hyperleukocytose nach mehrmaliger Glykogeninjektion. Die Pfeile bezeichnen den Zeitpunkt, wo jeweils 1000 mg% Miesmuschel-Glykogen injiziert wurde.

## V. Wohin wandern die Leukocyten, die nach Glykogeninjektion aus dem peripheren Blute verschwinden?

### a) Versuche an eviscerierten Tieren.

Eine Anzahl Tiere wurden total eviscerierte, d. h. sämtliche Abdominalorgane einschließlich Urogenitalsystem bis auf einen kleinen Leberrest entfernt. Tabelle 5 läßt erkennen, daß bei 6 von 7 operierten Tieren der Leukocytenabfall trotz Evisceration auftritt. Die Leukocyten wandern offenbar nicht in die Abdominalorgane. Auch die typische Verschiebung im Differentialbild der Leukocyten (fast völliges Verschwinden der myeloischen Zellen, fast nur noch Lymphocyten im peripheren Blut) ist am eviscerierten Tier nachweisbar. Die Operation an sich bewirkt zwar schon Leukopenie, Rückgang der myeloischen und Prävalieren der lymphatischen Zellen, aber durch Glykogeninjektion werden diese Veränderungen noch verstärkt (vgl. Tabelle 5).

### b) Bedeutung des Hautkapillargebietes für die Glykogen-Leukocytenreaktion.

Methodik. Nach Bestimmung des Ausgangswertes wird durch Metallklemmen das linke Ohr völlig aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Darauf werden 10 mg% Glykogen in die Vena auricul. dextr. herzwärts und möglichst proximal injiziert. 3 Minuten später, d. h. im Zeitpunkt, in

Tabelle 5. Versuche an eviscerierten Kaninchen.
Narkose Urethan 10%, 1,0 g/kg subcutan. 100 mg% Miesmuschel-Glykogen i. v. Leukocytenwerte vor und unmittelbar nach Narkose, nach Operation, (Ausgangswert) 3, 30 und 60 Min. nach der Injektion.

| Protokoll-Nr. | Vor Narkose | In Narkose | Nach Operation | Injektion | 3 Min. | 30 Min. | 60 Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | 9 000 | 9000 | 4800 | ↓ | 2200 | | |
| 13 | 11 500 | 9500 | 1800 | | 700 | 1200 | 1500 |
| 5 | 3 500 | 3500 | 2000 | | 500 | 4000 | 9500 |
| 2 | 6 300 | 7000 | 2400 | | 2400 | 6500 | 9800 |
| 3 | 2 800 | 2800 | 1250 | | 900 | 1000 | |
| 47 | 3 000 | 2900 | 3200 | | 1800 | 2400 | 4400 |
| 46 | 8 300 | 8000 | 2700 | | 900 | 3500 | 7000 |
| | | | Differenziert: | | | | |
| 46 | Ps. 57,0 | 55,0 | 18,0 | | 0,0 | 12,0 | 35,0 |
| | St. 2,5 | 3,5 | 2,0 | | 0,0 | 14,0 | 21,0 |
| | Mo. 5,0 | 6,0 | 8,0 | | 6,0 | 7,0 | 6,0 |
| | Eo. 1,0 | 1,0 | 1,5 | | 0,0 | 1,0 | 1,5 |
| | Ba. 0,0 | 0,0 | 0,5 | | 0,0 | 0,0 | 0,5 |
| | Ly. 31,0 | 32,5 | 66,0 | | 87,0 | 60,5 | 32,5 |
| | Pl. 3,5 | 2,0 | 4,0 | | 7,0 | 5,0 | 3,5 |
| | My. 0,0 | 0,0 | 0,0 | | 0,0 | 0,5 | 0,0 |
| 13 | Ps. 36,5 | 33,5 | 17,0 | | 6,0 | 11,5 | 10,0 |
| | St. 0,0 | 3,0 | 2,0 | | 0,0 | 13,0 | 15,0 |
| | Mo. 7,0 | 7,0 | 2,0 | | 5,0 | 5,0 | 4,5 |
| | Eo. 1,0 | 1,5 | 0,0 | | 2,0 | 1,0 | 1,5 |
| | Ba. 0,0 | 0,5 | 0,0 | | 0,0 | 0,0 | 0,5 |
| | Ly. 51,5 | 51,5 | 76,0 | | 85,0 | 66,5 | 65,5 |
| | Pl. 4,0 | 3,0 | 3,0 | | 2,0 | 3,0 | 3,0 |
| | My. 0,0 | 0,0 | 0,0 | | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 3 | Ps. 61,5 | 59,5 | 0,5 | | 0,0 | 3,5 | |
| | St. 3,0 | 4,5 | 0,0 | | 0,0 | 4,5 | |
| | Mo. 4,0 | 4,0 | 5,0 | | 4,0 | 3,5 | |
| | Eo. 1,5 | 1,0 | 0,0 | | 0,0 | 0,0 | |
| | Ba. 0,0 | 0,5 | 0,0 | | 0,0 | 0,0 | |
| | Ly. 28,0 | 27,0 | 88,0 | | 93,0 | 83,5 | |
| | Pl. 2,0 | 3,5 | 6.5 | | 3,0 | 4,5 | |
| | My. 0,0 | 0,0 | 0,0 | | 0,0 | 0,5 | |

welchem maximaler Leukocytentiefstand anzunehmen ist, wird das rechte Ohr peripher von der Injektionsstelle auf gleiche Weise aus der Zirkulation ausgeschaltet. Aus beiden Ohren wird jeweils 30 Minuten nach ihrer zirkulatorischen Ausschaltung Blut zur Leukocytenuntersuchung entnommen. Die Resultate sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Das wesentlichste Ergebnis ist, daß im Leukocytentiefstand die weißen Blutkörperchen sich nicht im Hautkapillargebiet befinden, sonst wäre im rechten Ohr, das während des angenommenen Leukocytentiefstandes zirkulatorisch isoliert wurde, nicht auch ein Leukocytensturz nachweisbar. Im primär zirkulatorisch ausgeschalteten linken Ohr sind, offenbar infolge des 30 Minuten langen Absterbevorganges, Leukocyten aus dem Gewebe in die Strombahn eingewandert, so daß die Zahl der Leukocyten, und zwar vorwiegend die myeloischen Formen, im Blute des linken Ohres zunahmen.

Tabelle 6. Versuche über die Bedeutung des Hautkapillargebietes für die Leukocytenreaktion.
(Methodik und Auswertung der Versuche siehe Text.)

| Protokoll-Nr. | | Linke Ohren, primär ausgeschaltet | | Rechte Ohren, im Tiefstand ausgeschaltet | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | vor | 30 Min. | vor | 30 Min. |
| 27 | | 5 300 | 7 200 | 5 300 | 2100 |
| 13 | | 6 300 | 9 400 | 6 300 | 3300 |
| 14 | | 6 500 | 7 400 | 6 500 | 1100 |
| 15 | | 4 100 | 5 900 | 4 100 | 2000 |
| 16 | | 5 700 | 6 600 | 5 700 | 1700 |
| 17 | | 11 000 | 14 000 | 11 000 | 3800 |
| | | Differentialblutbild: | | | |
| 27 | Ps. | 53,0 | 67,0 | 53,0 | 45,5 |
| | St. | 4,0 | 12,0 | 4,0 | 19,0 |
| | Mo | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 0,0 |
| | Eo. | 1,5 | 0,0 | 1,5 | 1,0 |
| | Ba. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | Ly. | 34,0 | 15,5 | 34,0 | 28,0 |
| | Pl. | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 3,5 |
| | My. | 4,0 | 2,0 | 4,0 | 3,0 |
| 13 | Ps. | 39,0 | 44,5 | 39,0 | 37,0 |
| | St. | 1,0 | 17,0 | 1,0 | 13,0 |
| | Mo. | 5,0 | 2,5 | 5,0 | 3,0 |
| | Eo. | 1,0 | 1,5 | 1,0 | 1,0 |
| | Ba. | 1,5 | 1,0 | 1,5 | 0,5 |
| | Ly. | 49,5 | 31,5 | 49,5 | 39,0 |
| | Pl. | 3,0 | 2,0 | 3,0 | 6,0 |
| | My. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 |

Diese Befunde am linken Ohr sind Kontrollen, deren Ausfall die Leukopenie im rechten Versuchsohr noch beweiskräftiger macht.

Es bestehen also keine Anhaltspunkte dafür, daß im leukopenischen Stadium die weißen Blutkörperchen im Hautkapillargebiet sich ansammeln. An sich war ein solcher Wirkungsmechanismus auch gar nicht wahrscheinlich, weil ja das hier beschriebene Grundphänomen zum Teil auch an Hautkapillarblut entdeckt und verfolgt worden ist.

### c) Ist die Muskulatur der Stapelungsort für die Leukocyten während der Glykogen-Leukopenie?

Diese Frage kann verneint werden, denn histologische Untersuchungen am Musc. rect. fem. und Musc. psoas ergaben, daß vor und während des peripheren Leukocytentiefstandes sowohl Leukocytenzahl wie Differentialbild der weißen Blutkörperchen in diesen Muskelgebieten praktisch unverändert waren.

### d) Versuche am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat.

Das Herz-Lungen-Präparat wurde in üblicher Weise am mit Pernocton (0,04 g/kg i. v.) narkotisierten Kaninchen dargestellt. Das notwendige Systemblut wurde einem zweiten, mit Heparin vorbehandelten Kaninchen

entnommen. Glykogen wurde bis zur Konzentration von 100 mg% zugefügt. Das Glykogen wurde erst zugegeben, nachdem eine annähernde Konstanz des Leukocytengehaltes im Systemblut durch mehrmalige Bestimmung nachgewiesen war.

Resultate: Durch Glykogenzufuhr werden Druckverhältnisse und Zeitvolumen des Herzens in der Starlingschen Präparation nicht verändert. Da das Heparin selbst in Mengen von 1 mg auf 4 ccm errechneten Blutes eine periphere Leukopenie macht, stellen sich die Leukocytenausgangswerte für das Herz-Lungen-Präparat sehr niedrig. Die Unterschiede vor und nach Glykogenzugabe sind deshalb gering und in zwei der in Tabelle 7 aufgeführten Versuche nicht sicher nachweisbar (Prot. Nr. 73 und 74).

Tabelle 7. Versuche am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat. (Leukocyten im Systemblut vor und nach Glykogenzugabe von 100 mg%.)

| Protokoll-Nr. | Vor Glykogenzugabe | | | 1 | 2 | 3 | 6 | 10 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Min. nach Glykogenzugabe | | | | | |
| 44 | | 1500 | 1500 | 1200 | 1200 | 900 | 1200 | 1300 | |
| 23 | 1500 | 1700 | 1600 | 1400 | 1400 | 800 | 1200 | 1500 | 1700 |
| 27 | 800 | 750 | 800 | 800 | 300 | 400 | 900 | 1100 | |
| 73 | 900 | 900 | 950 | 750 | 400 | 400 | 350 | 400 | 600 |
| 77 | 1400 | 1400 | 1400 | 1000 | 800 | 300 | 300 | 1000 | 1500 |
| 74 | 350 | 500 | 600 | 550 | 500 | 400 | 200 | 1100 | 1100 |

Aus den Zahlen in Tabelle 7 ist immerhin in 4 Versuchen eine eindeutige Leukocytenabnahme im Systemblut zu ersehen, die nur wenige Minuten andauert. Da der typische Leukocytensturz auch am Herz-Lungen-Präparat nachweisbar ist, muß sehr wahrscheinlich die Lunge dasjenige Organ sein, in welches sich die Leukocyten während der peripheren Leukopenie vorübergehend zurückziehen.

### e) Versuche an isoliert durchströmter Lunge.

Die Kaninchenlunge wurde nach der Methode von Feldberg und Kellaway[10] durchströmt. Die Kaninchen wurden mit Pernocton narkotisiert und zur Durchströmung das Blut des gleichen Tieres mit Heparinzusatz verwendet.

Aus den in Tabelle 8 angeführten drei Versuchen ließ sich in zwei (17 und 80) eine sichere, wenige Minuten dauernde Leukopenie erfassen, so daß mit Sicherheit die Lunge als ein Organ der vorübergehenden Leukocytenretention erkannt ist.

[10] Feldberg u. Kellaway: J. Physiol. (Brit.) **90**, 257 (1937).

Tabelle 8. Durchströmung isolierter Kaninchenlungen.

| Protokoll-Nr. | Vor Glykogenzugabe | | | 1 | 3 | 5 | 8 | 10 | 20 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Min. nach Glykogenzugabe | | | | | | |
| 17 | 1900 | 1900 | 1900 | 2000 | 1500 | 900 | 800 | 1000 | 1500 | 1500 |
| 19 | 2800 | 3000 | 3100 | | 3500 | 3000 | | 2500 | 2000 | 2000 |
| 80 | 3000 | 2800 | 3000 | 3000 | 3000 | 1200 | | 800 | 2200 | 2400 |

Tabelle 9. Vergleich von Leukocytenwerten im Kapillargebiet der Haut und der Leber vor und nach Injektion von Glykogen in Ohrvene oder Pfortaderast.

| Protokoll-Nr. | | Vor Glykogen | | Nach Glykogen. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | vor | | 3 Min. | | 10 Min. | | 30 Min. | |
| | | Peripherie | Leber | Peripherie | Leber | Peripherie | Leber | Peripherie | Leber |
| | | I. Injektion in die Vena auric. | | | | | | | |
| 28 | L. | 12 700 | 26 000 | 1500 | 7500 | 1700 | 11 000 | 9000 | 25 000 |
| | Ps. | 63,0 | 45,0 | 0,0 | 3,0 | 3,0 | 7,0 | 69,5 | 52,0 |
| | St. | 1,0 | 1,5 | 0,0 | 4,0 | 5,0 | 1,0 | 5,0 | 8,0 |
| | Mo. | 5,0 | 2,5 | 6,0 | 6,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Eo. | 0,5 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 1,5 | 1,0 |
| | Ba. | 2,5 | 3,0 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 1,5 | 1,5 |
| | Ly. | 26,5 | 46,5 | 90,0 | 81,0 | 87,0 | 89,0 | 20,5 | 35,5 |
| | Pl. | 1,5 | 1,0 | 3,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,5 |
| | My. | 0,0 | 0.0 | 0,0 | 3,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 |
| 53 | L. | 8500 | 7800 | 600 | 500 | 1900 | 2000 | 10 000 | 9000 |
| | Ps. | 42,0 | 39,0 | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 2,0 | 39,5 | 41,0 |
| | St. | 3,0 | 4,0 | 0,0 | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 16,0 | 13,0 |
| | Mo. | 5,0 | 6,5 | 7,0 | 4,0 | 6,0 | 3,0 | 5,0 | 2,0 |
| | Eo. | 0,5 | 1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 1,0 | 0,5 |
| | Ba. | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 1,0 |
| | Ly. | 46,5 | 45,5 | 84,0 | 89,0 | 84,0 | 91,0 | 33,5 | 38,5 |
| | Pl. | 2,0 | 4,0 | 9,0 | 6,0 | 7,0 | 3,0 | 4,0 | 3,5 |
| | My. | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0.5 | 0,5 |
| | | II. Injektion in die Vena lienalis. | | | | | | | |
| 44 | L. | 3600 | 8600 | 600 | 1700 | 2000 | 700 | 4100 | 4500 |
| | Ps. | 52,0 | 43,0 | 5,0 | 5,0 | 2,0 | 4,0 | 17,0 | 6,0 |
| | St. | 3,0 | 3,5 | 1,0 | 2,0 | 0,0 | 0,0 | 2,5 | 1,0 |
| | Mo. | 4,0 | 1,0 | 3,0 | 4,0 | 6,0 | 8,0 | 1,0 | 4,0 |
| | Eo. | 1,0 | 0,5 | 1,0 | 1,0 | 0,0 | 1,0 | 1,0 | 0,5 |
| | Ba. | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 0,0 | 2,0 | 0,0 | 1,0 | 2,0 |
| | Ly. | 32,0 | 46,0 | 81,0 | 86,0 | 86,0 | 82,0 | 75,5 | 85,0 |
| | Pl. | 4,0 | 2,5 | 4,0 | 0,0 | 3,0 | 1,0 | 1,5 | 1,0 |
| | My. | 1,0 | 0,5 | 2,0 | 2,0 | 1,0 | 4,0 | 0,5 | 0,5 |
| 57 | L. | 9000 | 8200 | 1000 | 1100 | 1400 | 1400 | 7500 | 7100 |
| | Ps. | 63,0 | 58,0 | 0,0 | 1,0 | 2,0 | 1,5 | 48,0 | 51,0 |
| | St. | 1,5 | 2,5 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 2,5 | 9,5 | 13,0 |
| | Mo. | 5,0 | 4,5 | 6,0 | 4,0 | 7,0 | 3,5 | 6,5 | 7,0 |
| | Eo. | 1,5 | 1,0 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 1,0 |
| | Ba. | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| | Ly. | 27,0 | 30,5 | 90,0 | 91,0 | 85,5 | 87,0 | 31,5 | 24,0 |
| | Pl. | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 3,5 | 4,0 | 3,5 | 2,5 | 3,5 |
| | My. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 0,0 | 0,0 |

**f) Spielt die Leber am Zustandekommen der peripheren Glykogen-Leukopenie eine Rolle?**

Zur Lösung dieser Frage (Tabelle 9) wurden Kapillarblut der Peripherie und Kapillarblut der Leber verglichen, und zwar einmal nach Injektion des Glykogens in die Ohrvene, das andere Mal in die Vena Portae von der Vena lienalis aus. Die in Tabelle 9 ausführlich wiedergegebenen Versuche lassen eindeutig erkennen, daß auch das Kapillargebiet der Leber die typische Leukopenie mit annähernd völligem Verschwinden der myeloischen Zellen und maximalem Tiefstand der Leukocytenzahl etwa 3 Minuten nach Glykogenzufuhr mitmacht. Ob die Leber primär durchströmtes Kapillargebiet ist oder nicht, sie ist auf jeden Fall nicht der Ort, wo die im zirkulierenden Blut verschwindenden Leukocyten sich aufhalten.

**g) Versuche mit intraarterieller Glykogeninjektion in Art. fem. Ausschalten und Wiedereinschalten der hinteren Extremität in die Zirkulation.**

Die hintere Extremität wird in Urethannarkose möglichst hoch total umschnürt, mit Ausnahme von Art. und Vena fem. und dem Nervus femoralis. Durch einen Seitenast der Art. fem. wird mittels einer eingebundenen feinen Kanüle 100 mg% Glykogen, bezogen auf errechnetes Blutquantum des Gesamttieres, langsam peripherwärts injiziert. 6 Minuten nach Glykogeninjektion, d. h. im Stadium der Leukopenie, wird das Bein durch Anlegen von Klemmen an Art. und Vena fem. aus dem Kreislauf ausgeschaltet und 30 Minuten später durch Abnehmen der Klemmen wieder an den allgemeinen Kreislauf angeschlossen. Das Verhalten der Leukocyten wird am Ohrvenenblut verfolgt (Tabelle 10).

Tabelle 10. Einfluß von Aus- und Einschalten einer Extremität in die Zirkulation. Wirkung intraarterieller Glykogeninjektion.

| Protokoll-Nr.: | 38 | 39 | 40 |
|---|---|---|---|
| Vor | 1800 | 3500 | 2700 |
| Injektion | | | |
| 6 Minuten | 850 | 1000 | 900 |
| Ausschalten | | | |
| 30 Minuten | 1700 | 2800 | 2600 |
| Einschalten | | | |
| 32 Minuten | 1700 | 2700 | 2700 |
| 50 Minuten | 3000 | 4000 | 3300 |

Aus der Tabelle 10 geht hervor, daß auch dann, wenn die Muskulatur einer Extremität erstes zu passierendes Kapillargebiet ist, Glykogeninjektion zu Leukopenie führt. Offenbar sind die aus dem zirkulierenden Blute verschwundenen Leukocyten nicht im erstdurchströmten Kapillargebiet, der Muskulatur, länger geblieben; denn trotz Ausschalten erfolgt Wiederanstieg der Leukocytenwerte.

Bei Wiedereinschalten erfolgt kein weiterer, plötzlicher Anstieg.

## Besprechung der Ergebnisse.

Eine nicht toxische, körpereigene Substanz, das Glykogen, löst bei intravenöser Applikation am Kaninchen eine kurzdauernde, reversible Leukopenie des peripheren Blutes aus, die nach Ablauf einer gewissen Latenzzeit beliebig oft und in demselben Maße erneut zu erhalten ist. Der Effekt ist erheblich: Ein tiefer Leukocytensturz (6—10 % des Leukocytenausgangswertes) mit vorwiegendem Verschwinden der myeloischen Zellformen. Nach 30 Minuten ist die Ausgangsleukocytenzahl wieder erreicht. Für die Regeneration der normalen Leukocytenzahl sind verantwortlich:

a) Die gleichen Leukocyten, welche nach vorübergehender Retention in den Lungenkapillaren wieder in das zirkulierende Blut zurückkehren. (Versuche am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat ergeben qualitativ denselben Kurvenverlauf.)

b) Die aus den Blutbildungsstätten als Reaktion auf die periphere Leukopenie neu in die Strombahn ausgeworfenen Leukocyten. (Linksverschiebung nach 30 Minuten.)

Im Anschluß an die Leukopenie nach einer einzigen Injektion tritt öfters eine Leukocytose auf. Diese ist möglicherweise ein Additionseffekt der aus der Lunge zurückgekehrten und der vom Knochenmark reaktiv ausgeworfenen Leukocyten. Diese Leukocytosereaktion ist individuell verschieden.

Wenn die leukopenische Reaktion durch mehrmalige Glykogeninjektionen in geeigneten Abständen wiederholt wird, so ist öfters im Anschluß an die einzelnen Hypoleukocytosen eine immer stärker werdende Leukocytose zu beobachten (bis 65000).

Die hier beschriebene leukopenische Reaktion ist auslösbar durch Injektion arteigenen — oder artfremden — Glykogens in Mengen von 1 mg bis zu 1000 mg pro 100 ccm Kaninchenblut (Gesamtblutmenge als ein Dreizehntel des Körpergewichtes angenommen). Regelmäßig tritt sie in Erscheinung nach 10 mg%. Nach größeren Glykogenmengen besteht scheinbar eine größere Latenz gegen erneutes Auslösen des Effektes.

Da es sich um einen reversiblen Vorgang handelt, scheint ihm eine physiologische Bedeutung zuzukommen. Wir vermuten, daß die kolloiden Kohlehydrate von den myeloischen Formen, vorwiegend den granulierten Leukocyten, adsorbiert oder phagocytiert und transportiert werden. Auf diese Transportfunktion der Leukocyten wurde schon früher von Staub und Golandas[11] in einem anderen Zusammenhang hingewiesen.

Das Ziel dieses Transportes ist nach den vorliegenden Untersuchungen spezifisch die Lunge, in welcher die Leukocyten vorübergehend retiniert werden. (Versuche an isoliert durchströmter Lunge.) Für die Spezifität spricht, daß die Leukocytenretention auch in der Lunge stattfindet, wenn

[11] Staub u. Golandas: Pflügers Arch. **236**, 3 (1935).

sie nicht erstdurchströmtes Kapillargebiet des glykogenangereicherten Blutes ist. Daß in der Lunge retinierte Leukocyten tatsächlich wieder intakt in die Strombahn zurückkehren und nicht in der Lunge zerfallen, läßt sich aus dem Kurvenverlauf der Leukocyten im Durchströmungsblut des Starlingschen Herz-Lungen-Präparates und an isoliert durchströmter Lunge folgern.

Ob dieses Verweilen der Leukocyten in der Lunge mit irgendeinem Stoffwechselprozeß am transportierten Material etwas zu tun hat, ob z. B. in der Lunge besonders günstige Oxydationsbedingungen oder für Fermentreaktionen optimale Verhältnisse herrschen, bleibt zu untersuchen.

Über den Mechanismus der Retention der Leukocyten hat Staub eine sehr plausible Erklärung entwickelt. Er setzt die Leukopenien nach Zufuhr kolloider Kohlehydrate in Parallele zu den Leukopenien, wie sie im Verlauf von Allergien verschiedenster Art, z. B. in der hämoklastischen Krise (Widal[3]), nach Reinjektion an mit Vogelerythrocyten sensibilisierten Meerschweinchen und Kaninchen (Oeller, Schilling[4]) oder nach intravenösen Injektionen von Peptonen, Milzextrakten, Bakterienaufschwemmungen (Goldscheider und Jacobi[5], Faludi[6]) auftreten. In allen diesen Fällen handelt es sich um ein Auftreten fremder Eiweißkörper oder größerer korpuskulärer Elemente im zirkulierenden Blut.

Staub nimmt an, daß die Leukocyten — und zwar in erster Linie die ohnehin größeren myeloischen Formen — nach Phagocytose oder Adsorption größerer blutfremder Zellen oder Makromoleküle von Eiweiß- oder Kohlehydraten, zu voluminösen Aggregaten werden und infolgedessen in den engen Lungenkapillaren steckenbleiben. Ferner wird von Staub auch als möglicher Mechanismus diskutiert, daß die Leukocyten durch die phagocytierten Makromoleküle in ihrer Plasmastruktur versteift würden und sich dann weniger gut dem Kapillarlumen anpassen und durch die Haargefäße hindurchschlängeln könnten. Die Annahme ist gestützt durch den histologischen Befund des Steckenbleibens von Leukocyten mit phagocytierten roten Blutkörperchen (Schilling[4]).

Auf der Basis der hier vorliegenden Versuchsergebnisse haben sich für uns weitere Fragestellungen in physiologischer, pathologisch-physiologischer und therapeutischer Hinsicht ergeben.

## Zusammenfassung.

Es wird das Verhalten der Leukocyten bei Kaninchen nach intravenöser Glykogenzufuhr beobachtet:

1. Intravenöse Zufuhr von Glykogen bewirkt an Kaninchen intensiven, kurzdauernden, reversiblen Leukocytensturz mit typischem Differentialbild. Nach den Erythrocytenwerten tritt keine wesentliche Konzentrationsänderung des Blutes auf.

2. Die leukopenische Reaktion ist durch Injektion von 1—1000 mg% Glykogen erzielt worden (mg% injizierter Glykogenmenge berechnet auf eine Gesamtblutmenge von ein Dreizehntel des Körpergewichtes). Mit 1 mg% und mit 1000 mg% wird qualitativ und quantitativ annähernd gleiche leukopenische Reaktion erreicht. Nach größeren Mengen injizierten Glykogens besteht eine längere refraktäre Phase.

3. Verschiedene Glykogenarten (Muschel-, Kaninchenleber-, Schweineleber-Glykogen) zeigen nur quantitative Unterschiede im leukopenischen Effekt.

4. Durch wiederholte Injektionen können oft starke, reaktive Leukocytosen hervorgerufen werden.

5. Auch an eviscerierten Tieren kommt der gleiche Effekt zustande.

6. Weder im Hautkapillargebiet, noch im Kapillargebiet der Skeletmuskeln, noch im Leberkapillarblut ist im Leukocytentiefstand eine Anreicherung der weißen Blutkörperchen nachweisbar.

7. Am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat tritt nach Glykogenzugabe zur Durchströmungsflüssigkeit der Leukocytensturz ebenfalls ein.

8. An isoliert durchströmter Kaninchenlunge ist der leukopenische Effekt nach Glykogenzusatz zur Perfusionsflüssigkeit ebenfalls nachweisbar.

9. Die Lunge ist demnach der Ort, wo die Leukocyten sich vorübergehend aufhalten.

Die Arbeit ist auf Anregung und unter Leitung von Prof. Staub ausgeführt.

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig
Printed in Germany